

Mestrado Integrado em Medicina

Bactérias produtoras de carbapenemases num Serviço de Cuidados Intensivos (SCI)

Tiago Coutinho

M

2018



Bactérias produtoras de carbapenemases num Serviço de Cuidados Intensivos (SCI)

Artigo Original de Investigação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Julho 2018

Autor:

Tiago Filipe Nunes Coutinho, aluno nº201201203, 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Correio eletrónico: tiago.n.coutinho@hotmail.com

Orientadora:

Drª Maria Madalena Gomes Alves

Assistente Graduada em Anestesiologia, Centro Hospitalar do Porto

Afiliação - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Coorientador:

Dr. José Júlio da Silva Rodrigues de Oliveira

Assistente Graduado em Medicina Interna, Centro Hospitalar do Porto

Afiliação - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Autor: Tiago Filipe Nunes Coutinho

Tiago Filipe Nunes Coutinho

Orientadora: Dra. Maria Madalena Gomes Alves

Maria Madalena Gomes Alves

Coorientador: Dr. José Júlio da Silva Rodrigues de Oliveira

José Júlio da Silva Rodrigues de Oliveira

Data: maio 2018

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr^a Madalena Alves e ao meu coorientador Dr. Júlio Oliveira, pelo apoio prestado que possibilitou a realização deste trabalho científico.

À Professora Denisa Mendonça por toda a colaboração prestada na elaboração da estatística deste trabalho.

À Dr^a Cláudia Santos por todo o apoio prestado na área da Microbiologia.

Ao Prof. Dr. Álvaro Silva pelo seu imprescindível apoio na revisão e ao Dr. Chaves Caminha por ter sido o impulsionador deste trabalho.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar do Porto, pelos seis anos de aprendizagem que possibilitaram a execução deste trabalho.

Resumo

Introdução: As *Enterobacteriaceae* são uma família de bactérias que inclui algumas espécies presentes na flora do trato gastrointestinal, podendo ser agentes etiológicos responsáveis por infeções de gravidade variável. Em Portugal, a carbapenemase mais prevalente é a carbapenemase *Klebsiella pneumoniae*. A incidência e resistência destes microrganismos aos antimicrobianos tem aumentado progressivamente, tornando-os um problema grave de saúde pública.

Objetivos: Caracterizar a população de doentes colonizados e infetados por *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases admitidos no Serviço de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar do Porto.

Métodos: A população em estudo foi identificada através de zaragatoa retal e/ou colheitas microbiológicas de diferentes locais. As variáveis colhidas foram as variáveis demográficas, clínicas (processo clínico eletrónico), local de aquisição, e resultado (*outcome* hospitalar). No rastreio, aquando da admissão, é utilizada uma técnica de biologia molecular, enquanto que nos rastreios por contacto ou pontos de prevalência é realizado exame cultural.

Resultados: De fevereiro de 2016 a janeiro de 2017, foram identificados 87 doentes, dos quais 65 (74,7%) colonizados e 22 (25,3%) infetados por *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases. Desde a admissão no hospital até ao isolamento, a média foi de 14 dias. Do total, 73 (83,9%) doentes tiveram isolamento inicial apenas na zaragatoa retal (rastreio), os restantes tiveram isolamentos noutras locais como urina, secreções brônquicas, hemoculturas, cateter venoso central e abcesso de ferida operatória. Em 64 (73,6%) doentes foi realizada antibioterapia previamente ao isolamento, 46 (71,9%) colonizados e 18 (28,1%) infetados. Destes 64 doentes, 29 (45,3%) realizaram antibioterapia com pelo menos um dos seguintes antibióticos: cefalosporinas de 3ª geração, fluoroquinolonas e carbapenemos. A aquisição de *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases no hospital ocorreu em 77 (88,5%) doentes e, desses, 49 (63,6%) adquiriram no serviço de cuidados intensivos. Do total de doentes, 28 (32,2%) foram submetidos a ventilação mecânica, 9 (10,3%) realizaram diálise e 15 (17,2%) estavam imunossuprimidos. A taxa de mortalidade da população em estudo foi de 29,9%. Dos doentes colonizados, 24,6% faleceram. Dos doentes infetados, 45,5% faleceram. Os doentes colonizados ou infetados por *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases representam 12% da mortalidade no Serviço de Cuidados Intensivos durante o período do estudo.

Conclusões: Os resultados revelam que é necessário um uso mais criterioso de antibioterapia para diminuir a incidência de infeção, que a ventilação mecânica e

potencialmente a gravidade da doença contribuem para o desenvolvimento de infecção e que a colonização ou infecção por estes microrganismos resistentes aumenta significativamente a mortalidade.

Palavras-chave *Enterobacteriaceae*; carbapenemase; epidemiologia; serviço de cuidados intensivos; rastreio

Abstract

Introduction: *Enterobacteriaceae* are a family of bacteria that includes some of the species living in the gastrointestinal flora and which can possibly act as etiologic agents responsible for infections of variable gravity. The incidence and antimicrobial resistance displayed by these microorganisms have gradually increased and became a major public health problem. In Portugal, the most prevalent carbapenemase is the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Objectives: To characterize the group of patients colonized or infected by carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae*, admitted in the Intensive Care Unit of Centro Hospitalar do Porto.

Material and Methods: The population in study was identified by rectal swipe and/or microbiologic samples retrieved from different body parts. The data collected were the demographic and clinic variables, place of acquisition and hospital outcome. A molecular biology technic is used in the admission screening, while in the contact screening or prevalence points, the exam used is the cultural exam.

Results: From February 2016 to January 2017, 87 patients were identified, 65 (74,7%) as colonized and 22 (25,3%) as infected. A mean time of 14 days was determined between hospital admission and the microorganisms' isolation. From the 87 patients, 73 (83,9%) patients displayed the initial isolate only in the rectal swab (screening), while the rest of the patients had isolates in urine, bronchial secretions, hemocultures, central venous catheter and surgical wound abscess. Antibiotic therapy previously to the isolation was introduced in 64 (73,6%) patients, of which 46 (71,9%) colonized patients and 18 (28,1%) infected. From these 64 patients, 29 (45,3%) had done antibiotic therapy with 3rd generation cephalosporins, fluoroquinolones and carbapenems. In 77 (88,5%) patients the acquisition occurred in the hospital and in 49 (63,6%) it was acquired specifically in the intensive care unit. From the total sample, 28 (32,2%) were submitted to mechanic ventilation, 9 (10,3%) to dialysis and 15 (17,2%) were immunosuppressed. The global mortality rate was 29,9%. From the group of colonized patients, 24,6% died. From the group of infected patients, 45,5% died. Patients colonized or infected represented 12% of the mortality in the Intensive Care Unit during the time of our study.

Conclusions: Our results demonstrate the necessity of selecting and prescribing antibiotic therapy more carefully to diminish the incidence of infection. In addition, mechanic ventilation and potentially the gravity of the disease may contribute for infection development in ICU patients. Lastly, we accessed a significant increase in mortality in colonized or infected patients.

Keywords: *Enterobacteriaceae*, carbapenemase, epidemiology, intensive care unit, screening

Abreviaturas

CCIRA – Comissão de Controlo de Infecção e de Resistências aos Antimicrobianos

CHP – Centro Hospitalar do Porto

CRE – *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae*

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

EPC – *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases

KPC – *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases

ORL – Otorrinolaringologia

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

SAPSII – *Simplified Acute Physiology Score*

SCI – Serviço de Cuidados Intensivos

SCI I – Serviço de Cuidados Intensivos I

UCIP – Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes

UIMC – Unidade de Cuidados Intermédios Médico-Cirúrgicos

UTHP – Unidade de Transplantação Hepática e Pancreática

Índice

Lista de Tabelas	viii
Introdução.....	1
Materiais e métodos.....	3
Resultados.....	5
Discussão	8
Conclusões	12
Apêndice.....	13
Referências bibliográficas	22

Lista de Tabelas

Tabela I. Características demográficas

Tabela II. Características clínicas

Tabela III. Tempo médio de internamento e tempo médio entre a admissão e o primeiro isolamento

Tabela IV. Local do isolamento inicial de EPC

Tabela V. Local de aquisição de EPC, proveniência dos doentes e tipologia das especialidades de proveniência

Tabela VI. Antibioterapia prévia

Tabela VII. Fatores de risco para infeção por KPC

Tabela VIII. Mortalidade da população em estudo

Tabela IX. Mortalidade dos doentes internados no SCI I e UIMC.

Introdução

As *Enterobacteriaceae* são bacilos Gram negativos, anaeróbios facultativos. Alguns dos géneros das *Enterobacteriaceae* incluem espécies que estão presentes na flora do trato gastrointestinal, podendo ser agentes etiológicos responsáveis por infeções de gravidade variável. As carbapenemases são um grupo heterogéneo de enzimas que metabolizam os antibióticos da classe dos carbapenemos, tornando-os assim menos eficazes. As *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (EPC) são microrganismos resistentes aos carbapenemos, comumente revelada pelos testes de sensibilidade aos antimicrobianos (espectro de suscetibilidade intermédia a resistência)⁽¹⁾. Segundo Albiger e colaboradores⁽²⁾, a carbapenemase mais prevalente em Portugal é a carbapenemase *Klebsiella pneumoniae*, tendo sido identificada como a responsável por surtos esporádicos.

De acordo com um estudo epidemiológico europeu, publicado por Albiger e colaboradores, *Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015*⁽²⁾, os investigadores avaliam que a epidemiologia é preocupante. Nomeadamente treze países apresentam transmissão regional e inter-regional, e mais grave, quatro países vivem uma endemia. No referido estudo, apenas três países não identificaram casos de EPC. Os países endémicos distribuem-se pela bacia mediterrânea (Grécia, Itália, Malta e Turquia). A prevalência mais elevada da carbapenemase *Klebsiella pneumoniae*, ocorre nos seguintes países: Grécia e Itália. Bélgica, Israel, Roménia, Eslováquia e Reino Unido apresentam uma transmissão inter-regional. À data de 2015, Portugal inclui-se apenas no grupo dos países com surtos hospitalares esporádicos. O perfil em crescendo da prevalência da colonização e/ou infeção por estes microrganismos constitui um problema grave de saúde pública, por dois principais fatores, a saber, a elevada probabilidade de transmissão entre espécies, e a necessária utilização de antibióticos de largo espectro, promovendo o desenvolvimento de novas resistências⁽³⁾.

No relatório europeu de resistências antimicrobianas publicado em 2017, *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*⁽⁴⁾, verifica-se que Portugal está numa posição alarmante em relação às resistências antimicrobianas. Para além do número crescente de isolamentos destes microrganismos, constata-se um aumento significativo da resistência individual às fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª geração, aminoglicosídeos e carbapenemos, em associação com o aumento da resistência combinada às fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª geração e aminoglicosídeos.

Em 2015, no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE ocorreu um surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases (KPC), em 102 doentes, dos quais 12 infetados e 90 colonizados⁽⁵⁾. Este surto alertou os restantes hospitais, incentivando a implementação de medidas de contenção desta ameaça. Assim, o Centro Hospitalar do Porto, EPE (CHP), passou a aplicar políticas específicas de rastreio e isolamento destes doentes.

Em janeiro de 2016 a Comissão de Controlo de Infecção e de Resistências aos Antimicrobianos (CCIRA) do CHP implementou um conjunto de orientações para rastreio de EPC no hospital. As orientações iniciadas em 2016 incluíam a definição das situações com obrigatoriedade de rastreio de EPC: 1) todos os doentes admitidos nas unidades de cuidados intermédios e intensivos; 2) todos os doentes admitidos nas restantes enfermarias que tenham presente pelo menos um dos três critérios estabelecidos (transferência de outra unidade hospitalar, se permaneceu na instituição ≥ 72 horas; se provém de unidades de cuidados continuados e/ou lar/residência de idosos, onde permaneceu ≥ 72 horas; doentes com qualquer tipo de internamento nos últimos 6 meses). Nos doentes com colonização prévia por EPC, o rastreio deverá ser repetido 6 meses a 1 ano, após o isolamento inicial; 3) Rastreio dos contactos intra-hospitalares de proximidade dos doentes com isolamento positivo; 4) Ponto de prevalência semanal nas unidades de cuidados intermédios e intensivos.

Para o isolamento dos doentes portadores de EPC, criaram-se dois espaços físicos (enfermarias). Uma para os doentes de cuidados intensivos ou intermédios, e outra para os restantes doentes.

O objetivo do presente estudo é caracterizar a população de doentes colonizados e infetados por EPC admitidos nas unidades do SCI I e da UIMC do Serviço de Cuidados Intensivos (SCI) do Centro Hospitalar do Porto.

Materiais e Métodos

Contexto: o Centro Hospitalar do Porto (726 camas), admite anualmente 35000 doentes. Durante o período do estudo, de fevereiro de 2016 a janeiro de 2017, o serviço de cuidados intensivos admitiu 2311 doentes nas duas unidades em estudo: Serviço de Cuidados Intensivos I, que dispõe de 10 camas de cuidados intensivos; Unidade de Cuidados Intermédios Médico-Cirúrgicos, que dispõe de 24 camas de cuidados intermédios. Este estudo foi submetido a análise e aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar do Porto, em março de 2018.

Desenho do estudo: estudo observacional, longitudinal.

População incluída no estudo: todos os doentes admitidos em cuidados intensivos e intermédios que tenham tido um isolamento positivo de EPC ao longo do internamento nestas unidades ou que tenham sido admitidos em contexto de coorte.

Modo de identificação da população: por zaragatoa retal e/ou colheitas microbiológicas de diferentes locais (secreções brônquicas, hemoculturas, cateter venoso central, urina e abcesso de ferida operatória). A população identificada por zaragatoa retal, preenchia os critérios definidos pela CCIRA do CHP.

Variáveis colhidas: demográficas, clínicas (processo clínico eletrónico), local de aquisição de EPC e resultado (*outcome* intra-hospitalar).

Embora na literatura haja descrição de colonização não-retal, como por exemplo na orofaringe e na pele⁽⁶⁾, este estudo centra-se apenas na colonização retal.

Em relação à antibioterapia prévia, apenas se contabilizaram os antibióticos realizados neste internamento, previamente ao isolamento dos microrganismos. A variável de ventilação mecânica inclui os doentes que realizaram pelo menos 48 horas de ventilação mecânica neste internamento, previamente ao isolamento. Em relação à diálise, foram considerados doentes que realizam diálise cronicamente e doentes que realizaram diálise neste internamento, previamente ao isolamento dos microrganismos. Foi considerada imunossupressão nos doentes imunossuprimidos, doentes que estavam sob terapêutica com imunossupressores e/ou glicocorticoides de forma crónica.

Estudo microbiológico: colheita por zaragatoa retal. Na presença de colostomia, a zaragatoa foi colhida no conteúdo fecal. O processamento microbiológico no Serviço de Microbiologia nos rastreios aquando da admissão incluiu uma técnica de biologia molecular por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) em tempo real, *GeneXpert – Xpert® CarbaR*, da *Cepheid*, pela necessidade de resposta rápida (horas), mantendo os doentes em precauções de contacto até ao resultado. Nos rastreios por contacto ou ponto de prevalência, foi realizado um exame cultural em meio cromogénico, *Brilliance™*

CRE Agar, da *Oxoid*, como método de *screening*. Nas colónias suspeitas prosseguiu-se com o estudo microbiológico. Nos métodos convencionais foram necessárias, no mínimo, 48 horas para afirmar negatividade.

Análise estatística: descrição (valores apresentados sob a forma de média e taxas) e análise comparativa, com recurso ao teste do χ^2 ou ao teste exato de Fischer para variáveis categóricas. Todos os testes realizados foram de dupla cauda e $p. < 0,05$ foi considerado como o indicador de significância estatística entre duas variáveis. A análise estatística foi realizada através do *software* SPSS®, versão 25.

Resultados

De fevereiro de 2016 até janeiro de 2017, 87 doentes foram identificados como colonizados ou infetados por EPC. O diagnóstico de infeção ou colonização foi determinado pela avaliação clínica.

As características demográficas dos doentes estão apresentadas na tabela I. A idade média dos doentes foi de 65 anos. Nos doentes colonizados a média de idades foi de 65 anos e nos doentes infetados de 66 anos. Denotou-se um predomínio masculino, com 49 (56,3%) doentes em oposição a 38 (43,7%) do sexo feminino.

Do total dos doentes, 65 (74,7%) permaneceram apenas colonizados e 22 (25,3%) tiveram infeção. Destes 22 doentes, 12 (13,8%) tiveram infeção como apresentação inicial, o que corresponde a 55% das infeções, e 10 (11,5%) foram identificados como colonizados e desenvolveram infeção posteriormente, que corresponde a 45% das infeções. Os microrganismos isolados nos 22 doentes com infeção foram *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases. Os dados clínicos dos doentes estão apresentados na tabela II.

Verificou-se que o tempo de internamento médio destes doentes no hospital foi de 37 dias. No Serviço de Cuidados Intensivos este tempo foi de 16 dias para a população em estudo, sendo que o tempo médio de internamento, durante o período do estudo, foi de 6,7 dias. Desde a admissão dos doentes no hospital até à data do isolamento, foi observada uma média de 14 dias. Estes dados estão apresentados na tabela III.

Os locais do isolamento inicial de EPC estão apresentados na tabela IV. Em 73 (83,9%) doentes a identificação inicial do microrganismo ocorreu apenas na zaragatoa retal (rastreo), 1 (1,1%) doente teve isolamento concomitante nas fezes e na urina, 1 (1,1%) doente teve isolamento concomitante nas fezes e nas secreções brônquicas. Também foram isolados apenas na urina em 3 (3,5%) doentes, nas secreções brônquicas em 5 (5,7%) doentes, em hemoculturas em 2 (2,4%) doentes, por hemoculturas e cultura de ponta de cateter venoso central em 1 (1,1%) doente e, por fim, 1 (1,1%) doente teve um isolamento em abcesso de ferida operatória.

Da população em estudo, 77 (88,5%) doentes adquiriram EPC no hospital. Destes 77 doentes, 49 (63,6%) adquiriram o microrganismo no Serviço de Cuidados Intensivos (SCI), sendo que 26 (33,8%) adquiriram no SCI I e 23 (29,9%) na UIMC, tendo os restantes 25 (32,5%) adquirido noutro serviço. Em 3 (3,9%) doentes não foi possível determinar se adquiriram EPC no SCI ou noutros serviços. Em 10 (11,5%) doentes não foi possível determinar se adquiriram EPC no hospital ou fora do hospital. Estes dados estão apresentados na tabela V.

Antes de serem admitidos na unidade, alguns doentes passaram por outros serviços, nomeadamente por Cardiologia (2), Cirurgia Geral (11), Cirurgia Maxilo-facial (1), Cirurgia Vascular (8), Endocrinologia (2), Gastroenterologia (4), Infecçiology (1), Medicina Interna (2), Nefrologia (2), Neurocirurgia (4), Neurologia (1), ORL (2), Ortopedia (2), UCIP (6) e UTHP (3). Alguns destes doentes estiveram internados em dois ou mais destes serviços antes de serem transferidos para as unidades em estudo. Dos 87 doentes, 30 vieram diretamente da comunidade. No total, verifica-se um predomínio de doentes que passaram por especialidades cirúrgicas (29) em relação a especialidades médicas (13). Os dados sobre a proveniência dos doentes estão apresentados na tabela V.

Na tabela VI são apresentados os dados sobre a antibioterapia prévia realizada pelos doentes. Do total de 87 doentes, foi observado que 64 (73,6%) tinham realizado antibioterapia prévia ao isolamento destes microrganismos. Destes 64 doentes, 46 (71,9%) estavam colonizados e 18 (28,1%) desenvolveram infeção (tabela VII). Dos 22 doentes com infeção, 18 (81,8%) doentes tinham realizado antibioterapia prévia. Dos 65 doentes colonizados, 46 (70,8%) realizaram antibioterapia prévia.

Dos 64 doentes que realizaram antibioterapia, 15 (23,4%) doentes realizaram-na apenas com carbapenemos, 6 (9,4%) doentes apenas com fluoroquinolonas, 6 (9,4%) doentes apenas com cefalosporinas de 3ª geração e 2 (3,1%) doentes com carbapenemos e fluoroquinolonas. No total, 17 (26,5%) doentes realizaram antibioterapia com carbapenemos e 8 (12,5%) realizaram antibioterapia com fluoroquinolonas. Dos 64 doentes que realizaram antibioterapia, 29 (45,3%) realizaram-na com pelo menos um antibiótico destas 3 classes (tabela VI). Destes 29 doentes, 18 (62,1%) estavam colonizados e 11 (37,9%) estavam infetados. Não foi encontrada relevância significativa quanto à probabilidade de desenvolver infeção ser superior nos doentes que realizaram antibioterapia prévia em relação aos doentes que não realizaram antibioterapia ($p = 0,46$). Em relação à antibioterapia realizada com antibióticos destas 3 classes, em comparação com a antibioterapia realizada com outros antibióticos, encontraram-se diferenças significativas entre a proporção de doentes que desenvolveu infeção e a proporção de doentes colonizados ($p = 0,047$). Verificou-se, portanto, que o risco de desenvolver infeção é superior nos doentes que realizaram antibioterapia com antibióticos de uma destas 3 classes. Os dados correspondentes à análise estatística dos fatores de risco para infeção por KPC estão apresentados na tabela VII.

Dos 87 doentes analisados, 28 (32,3%) foram submetidos a ventilação mecânica, 9 (10,3%) realizaram diálise e 15 (17,2%) estavam imunossuprimidos. Dos 65 doentes colonizados, 16 (24,6%) foram submetidos a ventilação mecânica, 6 (9,2%)

realizaram diálise e 12 (18,5%) estavam imunossuprimidos. Dos 22 doentes infetados, 12 (54,5%) foram submetidos a ventilação mecânica, 3 (13,6%) realizaram diálise e 3 (13,6%) estavam imunossuprimidos. Foi encontrada evidência significativa de que a probabilidade de desenvolver infeção é superior nos doentes ventilados em relação aos doentes não ventilados ($p = 0,02$). Em relação à diálise e imunossupressão, já não foi encontrada evidência significativa de que estes dois fatores aumentam o risco de desenvolver infeção ($p = 0,69$ e $p = 0,75$, respetivamente).

A média do score *Simplified Acute Physiology Score* (SAPSII) (7) nesta população foi de 50 pontos (tabela II).

Na tabela VIII são apresentados os dados relativos à taxa de mortalidade hospitalar dos doentes. Verificou-se que 26 (29,9%) doentes faleceram no decurso deste internamento. Dos 26 doentes falecidos, 10 (38,5%) tiveram infeção por KPC e 16 (61,5%) estavam apenas colonizados. Dos 65 doentes colonizados, 16 (24,6%) faleceram. Dos 22 doentes com infeção, 10 (45,5%) faleceram.

Dos 26 doentes falecidos, 19 (73,1%) faleceram no SCI (SCI I e UIMC), tendo os restantes 7 (26,9%) falecido noutros serviços do CHP. Durante o período do estudo, faleceram 158 doentes no SCI I e na UIMC (2311 admissões), traduzindo-se numa taxa de mortalidade de 6,8%. Os doentes colonizados ou infetados com EPC representam 12% do total dos doentes falecidos nestas duas unidades do SCI, durante o período do estudo. Ao comparar a mortalidade dos doentes portadores de EPC (colonizados ou infetados) e a mortalidade global do serviço, verificou-se que há uma diferença significativa entre as duas variáveis ($p < 0,001$), denotando um risco superior de morte nos doentes colonizados ou infetados. Estes dados estão apresentados na tabela IX.

Discussão

Face aos resultados obtidos, verificou-se que a idade média dos doentes foi de 65 anos, o que revela uma média de idade semelhante (67 anos) à encontrada por Souli e colaboradores⁽⁸⁾. Maltezou e colaboradores⁽⁹⁾ encontraram uma média de idade de 60,5 anos. No nosso estudo encontra-se uma média de idades de 65 anos para os colonizados e 66 anos para os infetados. Borer e colaboradores⁽¹⁰⁾, em Israel, também não apresentaram médias muito discordantes entre colonizados e infetados, num estudo realizado entre 2006 e 2010, tendo encontrado médias de 78 e 76 anos, respetivamente.

No que diz respeito ao sexo, os resultados apresentam um predomínio masculino no nosso estudo com 56,3%. Borer e colaboradores⁽¹⁰⁾ encontraram proporções de doentes do sexo masculino de 51,2% nos doentes colonizados e 51,6% nos doentes infetados. Contudo, este predomínio masculino não permite inferir que haja uma maior taxa de doentes colonizados ou infetados por EPC no sexo masculino, pois existe um predomínio masculino nas unidades de cuidados intensivos, tal como foi descrito por Kristensen e colaboradores⁽¹¹⁾.

No presente estudo, 74,7% dos doentes que adquiriram estes microrganismos multirresistentes encontravam-se apenas colonizados, enquanto que 25,3% dos doentes revelaram infeção à apresentação ou desenvolveram infeção a seguir. Num artigo de revisão sistemática realizado por Campos e colaboradores⁽¹²⁾ que teve como base vários estudos publicados entre 2006 e 2011, foi encontrada uma prevalência de 52% de doentes infetados e 48% de doentes colonizados. Souli e colaboradores⁽⁸⁾ entre 2007 e 2008, encontraram percentagens de colonização e de infeção de 64% e 36% respetivamente. Por outro lado, num estudo italiano realizado em 2009 com 16 doentes, 81,3% dos doentes teve infeção por KPC⁽¹³⁾. A discrepância dos valores obtidos entre estes estudos pode ser devida a diversos fatores, entre os quais o tamanho da amostra e uma política de rastreio mais precoce e generalizada.

Neste estudo verificou-se que 11,5% dos doentes que tinham sido identificados inicialmente como colonizados desenvolveram infeção a seguir. Estes dados são concordantes com os dados obtidos num estudo israelita realizado entre 2007 e 2009, em que, numa amostra de 502 doentes, os investigadores encontraram 8,8% de taxa de desenvolvimento de infeção em doentes previamente colonizados⁽¹⁴⁾. Resultados diferentes foram encontrados por Souli e colaboradores⁽⁸⁾ que, entre 2007 e 2008, na Grécia, encontraram uma percentagem de 55,6% de doentes que estavam colonizados antes de desenvolverem infeção. Esta discrepância de valores entre estudos pode ser

atribuída a vários fatores, como por exemplo o tamanho e a composição das populações ser diferente entre cada país e por políticas de rastreio diferentes.

O tempo médio desde a admissão dos doentes até ao isolamento de EPC foi de 14 dias. Maltezou e colaboradores⁽⁹⁾ encontraram na Grécia, entre 2007 e 2008, uma média de 20 dias e Córdova e colaboradores⁽¹⁵⁾ encontraram na Argentina, entre 2009 e 2010 uma média de 31 dias. Esta diferença pode ser explicada por uma vigilância superior na atualidade e pelo aumento da prevalência destes microrganismos ao longo dos anos em Portugal, tal como pode ser constatado pelo relatório realizado pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)⁽⁴⁾.

No presente estudo verificou-se que o tempo de internamento no serviço de cuidados intensivos foi de 16 dias nos doentes colonizados ou infetados por EPC, o que contrasta com os 6,7 dias de tempo médio de internamento neste serviço durante o período do estudo. Esta diferença pode ser devida ao facto de os doentes apresentarem um quadro clínico de maior gravidade, ou pela sua transferência, aquando da alta do serviço ser limitada a um único serviço de coorte com limitação de vagas.

Vários artigos publicados estudaram os locais de isolamento destes microrganismos. No nosso estudo foram encontrados nas fezes, urina, secreções brônquicas, hemoculturas, na ponta de cateter venoso central e em abcesso de ferida operatória. Souli e colaboradores⁽⁸⁾ reportaram os locais em que foram isolados estes microrganismos no seu estudo, nomeadamente na corrente sanguínea, com bacteriémia primária, secundária ou associada a cateter, na ferida cirúrgica, no trato respiratório inferior e na urina. Num artigo de revisão realizado por Codjoe e colaboradores⁽¹⁶⁾ e num artigo de revisão sistemática realizado Campos e colaboradores⁽¹²⁾ são indicados como locais comuns para identificação destes microrganismos o trato gastrointestinal inferior, corrente sanguínea, trato urinário, trato respiratório inferior e feridas cirúrgicas.

No presente estudo verificou-se que 88,5% dos doentes adquiriram estes microrganismos no hospital, e em 11,5% dos doentes não foi possível determinar se a aquisição dos microrganismos ocorreu dentro ou fora do hospital. Estes dados são diferentes dos obtidos por Borer e colaboradores⁽¹⁰⁾ em Israel entre 2006 e 2010, que constataram que 45% dos doentes infetados e 57% dos doentes colonizados adquiriram os microrganismos na comunidade, principalmente em lares. Esta diferença pode ser devida ao facto de Portugal não ser um país endémico para estes microrganismos, o que os torna menos frequentes, principalmente na comunidade.

Verificou-se que 73,6% dos doentes tinha realizado antibioterapia prévia à colonização e/ou infeção. No caso dos infetados, a percentagem de doentes que realizou antibioterapia prévia ascende a 81,8%, um número ligeiramente superior aos

71,89% encontrados numa meta-análise sobre os fatores de risco para a infeção por KPC realizada em 2017⁽¹⁷⁾.

No nosso estudo verificou-se também que 45,3% dos doentes realizou antibioterapia prévia com carbapenemos, fluoroquinolonas e/ou cefalosporinas de 3ª geração. Num estudo realizado por Schwaber e colaboradores⁽¹⁸⁾ em Israel entre 2003 e 2006 foi demonstrado que a antibioterapia é um fator de risco para a aquisição destes microrganismos.

No presente estudo, verificou-se que 26,5% dos doentes realizou antibioterapia prévia ao isolamento com carbapenemos, o que não difere substancialmente dos resultados encontrados por Schwaber e colaboradores⁽¹⁸⁾ que referem que 31% dos doentes estaria a realizar antibioterapia com carbapenemos. Tal como descrito por Mittal e colaboradores⁽¹⁹⁾ e Wang e colaboradores⁽²⁰⁾, o uso de carbapenemos é um fator de risco significativo para colonização por EPC e infeção por KPC, respetivamente. Em Espanha, num estudo realizado entre 2013 e 2014, Madueño e colaboradores⁽²¹⁾ referem ter encontrado resultados significativos em relação ao uso destas três classes de antibióticos e a aquisição de KPC.

No nosso estudo verificou-se que a ventilação mecânica é um fator de risco para o desenvolvimento de infeção. Este resultado foi também obtido por Patel e colaboradores⁽²²⁾, num estudo realizado entre 2003 e 2006 em Israel, e por Liu e colaboradores⁽¹⁷⁾, numa meta-análise que analisou artigos publicados até 2016 sobre fatores de risco para infeção por KPC.

Em relação à mortalidade, os resultados revelam que a mortalidade global intra-hospitalar da população em estudo foi de 29,9%. Nos doentes com infeção, a taxa de mortalidade foi de 45,5%. Esta taxa de mortalidade é equiparável à encontrada por Agodi e colaboradores⁽¹³⁾, num estudo realizado em 2009 na Itália, revelou uma taxa de mortalidade global de 37,5%. Na Grécia, entre 2007 e 2008, Souli e colaboradores⁽⁸⁾ observaram uma taxa de mortalidade global de 58,8% e uma taxa de mortalidade de 61,1% nos doentes infetados.

O presente estudo revela de forma significativa que a probabilidade de falecer no SCI (SCI e UIMC) é superior nos doentes colonizados ou infetados em relação aos restantes doentes. Contudo, não é possível afirmar que estar colonizado ou infetado aumenta a mortalidade *per se*, pois não foram colhidos dados relativos às comorbilidades ou complicações apresentadas pelos doentes.

Este estudo teve várias limitações, como por exemplo, o tamanho reduzido da população, a incapacidade de calcular a mortalidade atribuível à colonização ou infeção por EPC. Também não foi possível adquirir dados acerca da antibioterapia realizada em ambulatório. Por fim, os valores omissos do score SAPSII resultam da heterogeneidade

da população em estudo, nomeadamente a admissão por transferência de uma subpopulação admitida em cuidados intermédios e transferida para cuidados intensivos, advindo o eventual prejuízo da robustez.

Conclusões

A política de rastreio ativo contribuiu para a identificação e o seguimento dos doentes com colonização e/ou infeção por EPC. No presente estudo, esta identificação permitiu corroborar a premissa fundamental do diagnóstico e isolamento dos portadores de EPC em ambiente intra-hospitalar, permitindo assim uma melhor caracterização destes doentes.

É necessário o uso mais criterioso de antibioterapia, de forma a diminuir a incidência de infeção. Deste estudo pode-se concluir também, que a ventilação mecânica e potencialmente a gravidade da doença, contribuem para o desenvolvimento de infeção. Por fim, conclui-se que o facto de estar colonizado ou infetado por EPC aumenta significativamente a mortalidade.

Apêndice

Tabelas

Tabela I. Características demográficas

Característica	Resultado
Idade média	65 anos
Idade média dos doentes colonizados	65 anos
Idade média dos doentes infetados	66 anos
Sexo Masculino	49 (56,3%)
Sexo Feminino	38 (43,7%)

Tabela II. Características clínicas

Característica	Resultado
Doentes colonizados	65 (74,7%)
Doentes infetados	22 (25,3%)
Doentes com infeção como apresentação inicial	12 (13,8%) (55% das infeções)
Doentes com rastreio inicialmente positivo que desenvolveram a infeção posteriormente	10 (11,5%) (45% das infeções)
Média do score de gravidade SAPSII	50 (Apenas 30/66 doentes)
Ventilação Mecânica	28 (32,2%)
Diálise	9 (10,3%)
Imunossupressão	15 (17,2%)
Doentes colonizados	
Ventilação Mecânica	16 (24,6%)
Diálise	6 (9,2%)
Imunossupressão	12 (18,5%)
Doentes infetados	
Ventilação Mecânica	12 (54,5%)
Diálise	3 (13,6%)
Imunossupressão	3 (13,6%)

Tabela III. Tempo médio de internamento e tempo médio entre a admissão e o primeiro isolamento

Característica	Resultado
Tempo de internamento no hospital	37 dias
Tempo de internamento no SCI	16 dias
Tempo entre a admissão e o primeiro isolamento	14 dias

Tabela IV. Local do isolamento inicial de EPC

Característica	Resultado
Local do isolamento inicial	
Fezes	73 (83,9%)
Fezes e urina	1 (1,1%)
Fezes e secreções brônquicas	1 (1,1%)
Urina	3 (3,5%)
Secreções brônquicas	5 (5,7%)
Hemoculturas	2 (2,4%)
Hemocultura e cateter venoso central	1 (1,1%)
Abcesso de ferida operatória	1 (1,1%)

Tabela V. Local de aquisição de EPC, proveniência dos doentes e tipologia das especialidades de proveniência

Característica	Resultado
Aquisição no hospital	77 (88,5%)
Aquisição de EPC no Serviço de Cuidados Intensivos	49 (63,6%)
Aquisição de EPC no SCI I	26 (33,8%)
Aquisição de EPC na UIMC	23 (29,9%)
Aquisição de EPC noutro serviço	25 (32,5%)
Não é possível determinar se adquiriu no SCI ou noutro serviço	3 (3,9%)
Não é possível determinar se adquiriu dentro ou fora do Hospital	10 (11,5%)
Serviço de proveniência	Cardiologia (2), Cirurgia Geral (11), Cirurgia Maxilo-facial (1), Cirurgia Vascular (8), Endocrinologia (2), Gastroenterologia (4), Infecçciologia (1), Medicina Interna (2), Nefrologia (2), Neurocirurgia (4), Neurologia (1), ORL (2), Ortopedia (2), UCIP (6), UTHP (3)
Provenientes da comunidade	30
Tipologia das especialidades	Cirúrgicas (29), Médicas (13)

Tabela VI. Antibioterapia prévia

Característica	Resultado
Antibioterapia	64 (73,6%)
Antibioterapia com carbapenemos, fluoroquinolonas e/ou cefalosporinas de 3ª geração	29 (45,3%)
Antibioterapia apenas com carbapenemos	15 (23,4%)
Antibioterapia com carbapenemos	17 (26,5%)
Antibioterapia apenas com fluoroquinolonas	6 (9,4%)
Antibioterapia com fluoroquinolonas	8 (12,5%)
Antibioterapia apenas com cefalosporinas de 3ª geração	6 (9,4%)
Antibioterapia com carbapenemos e fluoroquinolonas	2 (3,1%)
Doentes colonizados que realizaram antibioterapia	46 (70,8%)
Doentes infetados que realizaram antibioterapia	18 (81,8%)

Tabela VII. Fatores de risco para infecção por KPC

	Total (n=87)	Colonizados	Infetados	<i>p.</i>
Ventilação Mecânica	28	16 (57,1%)	12 (42,9%)	0,02
Diálise	9	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,69
Imunossupressão	15	12 (80%)	3 (20%)	0,75
Antibioterapia	64	46 (71,9%)	18 (28,1%)	0,46
Antibioterapia com carbapenemos, fluoroquinolonas e/ou cefalosporinas de 3ª geração	29	18 (62,1%)	11 (37,9%)	0,047

Tabela VIII. Mortalidade da população em estudo

Característica	Resultado
Mortalidade	26 (29,9%)
Infeção	10 (38,5%)
Colonização	16 (61,5%)
Mortalidade dos doentes colonizados	16 (24,6%)
Mortalidade dos doentes infetados	10 (45,5%)
Mortalidade no SCI (SCI I e UIMC)	19 (73,1%)
Mortalidade nos restantes serviços	7 (26,9%)

Tabela IX. Mortalidade dos doentes internados no SCI I e UIMC.

	Total (n=2311)	Sem colonização ou infecção por EPC	Colonizados ou infectados com EPC	<i>p.</i>
Mortalidade	158	139 (88%)	19 (12%)	< 0,001

Referências bibliográficas

1. CDC. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). 2015.
2. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working g. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2015;20(45).
3. DGS. Prevenção da transmissão de Enterobactérias resistentes aos carbapenemos em hospitais de cuidados de agudos. 2017.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
5. DGS. Surto de infeção no Centro Hospitalar de Gaia/Espinho - atualização de 2 de novembro 2015 [Disponível em: <https://www.dgs.pt/?cr=28976>, visitado a 26/03/2018 às 17:42].
6. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(1):14-9.
7. Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (saps ii) based on a european/north american multicenter study. JAMA. 1993;270(24):2957-63.
8. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. Clin Infect Dis. 2010;50(3):364-73.
9. Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, Bolikas M, Raftopoulos V, Papahatzaki H, et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). J Infect. 2009;58(3):213-9.
10. Borer A, Eskira S, Nativ R, Saidel-Odes L, Riesenber K, Livshiz-Riven I, et al. A multifaceted intervention strategy for eradication of a hospital-wide outbreak caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Southern Israel. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011;32(12):1158-65.
11. Kristensen ML, Vestergaard TR, Bulow HH. Gender differences in randomised, controlled trials in intensive care units. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58(7):788-93.
12. Campos AC, Albiero J, Ecker AB, Kuroda CM, Meirelles LE, Polato A, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K pneumoniae*: A systematic review. Am J Infect Control. 2016;44(11):1374-80.
13. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Politi L, Koumaki V, Spanakis N, et al. Containment of an outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. J Clin Microbiol. 2011;49(11):3986-9.

14. Schechner V, Kotlovsky T, Kasma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? Clin Microbiol Infect. 2013;19(5):451-6.
15. Cordova E, Lespada MI, Gomez N, Pasteran F, Oviedo V, Rodriguez-Ismael C. Clinical and epidemiological study of an outbreak of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infection in Buenos Aires, Argentina. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(7):376-9.
16. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. Med Sci (Basel). 2017;6(1).
17. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection: A Meta-Analysis. Microb Drug Resist. 2017.
18. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3):1028-33.
19. Mittal G, Gaiind R, Kumar D, Kaushik G, Gupta KB, Verma PK, et al. Risk factors for fecal carriage of carbapenemase producing Enterobacteriaceae among intensive care unit patients from a tertiary care center in India. BMC Microbiol. 2016;16(1):138.
20. Wang Z, Qin RR, Huang L, Sun LY. Risk Factors for Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae Infection and Mortality of Klebsiella pneumoniae Infection. Chin Med J (Engl). 2018;131(1):56-62.
21. Madueno A, Gonzalez Garcia J, Ramos MJ, Pedroso Y, Diaz Z, Oteo J, et al. Risk factors associated with carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital. Am J Infect Control. 2017;45(1):77-9.
22. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(12):1099-106.